

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

18

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Shetqet NDROQI

Né le 21 Mars 1912, à Tirana (Albanie).

**Contribution à l'Etude
des Granulations « pathologiques »
des neutrophiles
au cours de la Tuberculose humaine
et expérimentale**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 23

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Shesqet NDROQI

Né le 21 Mars 1912, à Tirana (Albani).

**Contribution à l'Etude
des Granulations « pathologiques »
des neutrophiles
au cours de la Tuberculose humaine
et expérimentale**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, Rue de l'Ecole-de-Médecine, 23

1940

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	Pierre Duval.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE		Pathologie chirurgicale.
BARIETY		Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).		Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).		Hydrologie.
BONNET		Bactériologie.
BOULANGER		Chimie.
BOULIN		Pathologie médicale.
BROUET		Pathologie médicale.
BULLIARD		Histologie.
CACHERA		Pathologie médicale.
CORDIER		Anatomie.
COSTE		Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).		Urologie.
DELARUE		Anatomie pathologique.
DELAY		Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)		Physique.
DESOILLE		Médecine légale.
DIGONNET		Obstétrique.
DOGNON		Physique.
FEVRE		Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD		Parasitologie.
GARCIN		Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.		Anatomie pathologique.
DE GENNES		Pathologie médicale.

MM.

GIROUD		Histologie.
HAGUENAU		Pathologie médicale.
HALPHEN		Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON		Hygiène.
LACOMME		Obstétrique.
LANTUEJOUL	..	Obstétrique.
LAVIER		Parasitologie.
LELONG		Pathologie médicale.
LEMAIRE		Pathologie expérimentale.
LENEGRE		Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY		Pharmacologie.
MARCHAL		Pathologie médicale.
MENEGAUX		Pathologie chirurgicale.
MOLLARET		Pathologie médicale.
MOUQUIN		Pathologie médicale.
PATEL		Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.		Pathologie chirurgicale.
RENARD		Ophthalmologie.
RICHET		Physiologie.
SENEQUE		Pathologie chirurgicale.
SICARD		Pathologie chirurgicale.
SOULIE		Pathologie médicale.
SUREAU		Obstétrique.
TURPIN		Pathologie médicale.
WILMOTH		Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE		Pathologie chirurgicale.
BUSQUET		Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.		Physiologie.
GUENIOT		Obstétrique.
HEITZ-BOYER	..	Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN		Anatomie pathologique.
LE LORIER		Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.		Parasitologie.
PIEDELIEVRE	..	Médecine légale.
VAUDESCAL		Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROcq
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE TANT REGRETTEE

A MON PERE

*Faible témoignage de ma vive
gratitude et de ma profonde af-
fection.*

A MON ONCLE

A MA FAMILLE ET A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES PROFESSEURS DE LYCEE

A MES COLLEGUES D'INTERNAT

A MES CAMARADES D'ETUDES

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BENDA

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a inspiré cette thèse
et qui a bien voulu nous fournir
les éléments nécessaires pour sa
réalisation.*

*Toute notre reconnaissance
respectueuse.*

A MON MAITRE LE DOCTEUR CORDEY

Médecin Chef de l'Hôpital de Fontainebleau

Qui nous a permis par son enseignement pratique et toujours bienveillant de mieux comprendre la médecine.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A MES MAITRES D'INTERNAT

A L'HOPITAL DE FONTAINEBLEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR MATRY (Chirurgien-Chef).

MADemoiselle LE DOCTEUR BAUDRY (Médecin).

MONSIEUR LE DOCTEUR PHYLLARDEAU (Chirurgien).

Contribution à l'étude des granulations « pathologiques » des neutrophiles au cours de la tuberculose humaine et expérimentale

INTRODUCTION

Tout moyen, tout effort quels qu'ils soient qui puissent contribuer à l'étude d'un des plus grands fléaux de l'humanité — à savoir de la tuberculose — méritent d'être pris en considération et d'être approfondi.

Sa connaissance parfaite, son diagnostic précis et précoce nous permettent de mettre en œuvre à temps, la prophylaxie et la thérapeutique nécessaires.

La recherche des granulations pathologiques des neutrophiles peut-elle aider à ce but ?

C'est ce que les travaux de M. BENDA et ses collaborateurs tendent à démontrer.

En effet le nombre considérable des examens faits dans son service soit dans le domaine clinique — chez l'homme — soit dans le domaine expérimental — chez le cobaye — nous apporte des précisions importantes sur les différents types des granulations pathologiques des neutrophiles et leur rapport avec l'infection tuberculeuse.

Si d'autres auteurs avaient déjà étudié les modifications pathologiques de ces éléments du sang dans les différentes affections il faut arriver aux travaux de notre Maître M. BENDA pour que les variations que subissent les neutrophiles au cours de la tuberculose soient spécialement mises en lumière.

Monsieur BENDA a remarqué que c'est surtout au moment de l'activité et des poussées évolutives de cette affection que ces altérations existent — et pendant cette période — d'une façon constante et durable.

Cela aurait un intérêt doctrinal certes, mais aussi pratique pour le diagnostic et le dépistage de la tuberculose.

D'où la possibilité d'établir par la recherche des granulations neutrophiles, — d'une technique relativement simple — une autre méthode d'investigation.

Celle-ci ne se substituera à rien. Elle n'aura pas la prétention de dépasser ni d'égaler les autres moyens que nous connaissons (cliniques, bactériologiques et radiologiques). Elle peut être seulement leur adjuvant modeste et — assez utile dans certains cas particuliers ou difficiles.

HISTORIQUE

C'est à EHRLICH en 1878-1879 que nous devons la découverte des granulations neutrophiles ayant pour caractères habituels une finesse extrême et une égale affinité pour les colorants basiques et acides.

Après lui d'autres observateurs (PAPPENHEIM, TURCK, NAEGELI, SCHILLING, ALDER, PELGER, HIRCHFELD, BRUGHSCH, IAGIC, MOMMSEN, YAMAMOTO, SCHULTER, HEISSEN, P. CHEVALIER, ELY, etc..., etc...) ont étudié ces granulations et leurs modifications possibles dans différentes affections.

Parmi ces auteurs SCHILLING signale, le premier la présence de ces granulations pathologiques dans les infections à cocci et leur absence dans quelques autres affections p. ex leucémie myéloïde, anémie pernicieuses, etc...

Il préconise même leur recherche comme élément de diagnostic.

NAEGELI, après une étude plus étendue s'élève (au XXXVIII^e Congrès de la société allemande de médecine interne en 1926) contre l'opinion de SCHILLING de limiter la présence des granulations dites « toxiques » seulement aux infections à cocci.

En 1928 FONTANA et CANTONE confirment les résultats de NAEGELI en examinant une cinquantaine de cas différents : pneumonies, broncho-pneumonies, supurations, septico-pyohémies, typhoïde, etc..., etc...). Il cite aussi en passant la tuberculose mais sans s'y arrêter.

Plus intéressant — dans le cas qui nous occupe, — sont les travaux d'Elias MATHIS (de Kaunas) publiés en 1928 dans la *Folia Hematologica* :

Par la méthode de coloration de FRIEFELD, que nous verrons plus loin, il examine — entre autres — 39 cas de tuberculose dont 34 avec granulations modifiées soit 88 %.

Au cours de la même année SANDELS, appliquant la méthode de MOMMSEN étudie ces granulations dans les infections de l'enfance : rougeole, scarlatine, etc...

Ensuite P. LAMBIN continue l'étude de ces granulations dans l'ensemble.

Enfin d'autres auteurs les ont signalées dans certaines intoxications surtout par les métaux lourds. On les a notées également dans la crise nitroïde.

Mais de tous ces auteurs, que nous venons de citer, l'attention n'a été retenue sur la tuberculose que très insuffisamment. Est-ce à cause de leurs résultats discordants ? Ou d'une interprétation imparfaite ? Ou enfin, tout simplement, des recherches restreintes et incomplètes ?

En tout cas il faut venir aux travaux de notre Maître M. BENDA et de ses collaborateurs (URQUIA, NICOLAS) pour voir étudier d'une façon plus appro-

fondie et dans une échelle plus large les dites granulations en rapport avec la tuberculose.

En effet pendant deux ans à l'hôpital BROCA, il a l'occasion de faire des examens hématologiques au cours des affections les plus variées. Prenant ensuite la direction du service de tuberculeux de Broussais, il est frappé par l'aspect tout à fait particulier des granulations amphophiles chez les malades de son nouveau service et il attire l'attention sur ce point dans une communication à la société des Hôpitaux (séance du 24 mars 1939).

Après une deuxième série de recherches il insiste à nouveau avec M. URQUIA sur l'importance de ces constatations et leur intérêt pratique possible (séance du 10 novembre 1939).

Depuis il continue ses travaux tant chez l'homme que chez l'animal.

Ses premières expériences ont été déjà résumées dans la thèse de M. NARBONI (Septembre 1939).

Nous nous proposons dans les quelques pages qui vont suivre d'apporter un complément à cette thèse et d'y ajouter, dans une vue d'ensemble un certain nombre de faits nouveaux obtenus depuis cette époque.

INTERET DE LA QUESTION

IL EST DOUBLE : DOCTRINAL ET PRATIQUE

1°. — DOCTRINAL.

Si l'aspect particulier des neutrophiles présente, sans aucune doute, un état hystocytaire anormal; quel est sa signification ? Quel est sa pathogénie ? Son origine ? Ces altérations leucocytaires se produisent-elles dans le sang circulant ou dans les centres hématopoïétiques ? Sont-elles dûes à l'action directe ou indirecte de B. K. etc...

Voilà un ensemble de questions qui se présentent à tout esprit critique. Elles sont difficiles et complexes mais elles pourraient être riches de conséquences.

Il serait, peut-être, inutile de les aborder puisque nous ne pourrions pas en apporter ici la véritable solution — notre cadre étant assez restreint.

Après les avoir posées, nous allons essayer cependant d'en dégager quelques idées d'ensemble.

Depuis METCHNICOFF, nous savons le rôle que jouent les polynucléaires neutrophiles dans la défense de l'organisme contre l'infection.

Qu'on veuille bien nous permettre une comparai-

son banale mais qui nous paraît propre à fixer les idées :

Ces polynucléaires peuvent-ils être comparés à des soldats armés prêts à l'attaque ou à des combattants à l'action ou encore à ceux qui ont déjà fait le front et qui en ont subi les effets ?

En réalité ils sont différents des défenseurs en garde car leur présence ne se signale pas tout à fait au début du conflit; différents également de soldats en train de combattre car ils n'apparaissent pas uniquement au champ de bataille; différents enfin des blessés revenus du front, car leur origine n'est pas le foyer de combat.

Bien que l'utilité de ces éléments soit discutée dans le cas particulier de la tuberculose, ils seraient, sans doute, des éléments mobilisés ou requis utiles à la guerre. Ils auraient subi ses conséquences et ses effets mais à distance : (soit par bombardements, soit par gaz, soit autrement).

Quoiqu'il en soit de cette comparaison voyons maintenant quelle peut être la signification des granulations pathologiques.

S'agit-il d'une réaction cellulaire se traduisant par des altérations physico-chimiques et partant morphologiques ?

Comment et par quel mécanisme ?

Certainement pas par l'action directe des bacilles au foyer même de l'infection. Les travaux de tous les phthisiologues expérimentateurs ont démontré que les

B. K. vivants peuvent agir non seulement localement mais aussi à distance. Pour les B. K. tués, et inoculés dans les mêmes conditions chez un animal indemne, ce n'est pas tout à fait la même chose : l'action, — surtout à distance, n'est pas identique; les lésions produites ne sont pas évolutives.

Mais, — fait très intéressant, — souligné par les travaux récents de SAENZ et CANETTI, si on inocule les mêmes bacilles tués et enrobés dans une huile minérale (de vaseline par exemple), on reproduit exactement les mêmes lésions que celles des B. K. vivants.

Donc ce n'est pas directement mais par ses produits toxiques libérés dans des conditions particulières que les bacilles agiraient.

Les expériences de M. BENDA chez le cobaye en relation avec les altérations morphologiques des neutrophiles tendent à démontrer des faits semblables.

En effet le sang ou le sérum d'un tuberculeux avéré provoque l'apparition des granulations pathologiques exactement comme les crachats bacillifères. Les mêmes produits filtrés et inoculés ne modifient nullement l'aspect des neutrophiles.

Il est ainsi séduisant de conclure que lesdites altérations sont dûes soit à l'imprégnation ou à l'excitation des neutrophiles par une substance chimique — à grosse molécule ne traversant pas le filtre; soit à l'action de la même substance sur la moëlle osseuse génératrice desdits neutrophiles. Le fait de trouver les mêmes modifications granulocytaires et dans la moëlle

et dans le sang circulant (VARADI) n'est pas contre la deuxième hypothèse mais au contraire l'appuie.

Tout récemment Mademoiselle CHOUCROUN a indiqué qu'elle avait pu obtenir à distance, indépendamment de tout corps microbien, des lésions tuberculeuses par la seule action d'une substance chimique définie extraite du bacille mort enrobé dans l'huile de paraffine.

Il serait intéressant de l'essayer et de voir si elle produirait les altérations des neutrophiles qui font l'objet de cette étude.

Dans le même ordre d'idées on peut espérer préciser le rôle et la nature encore mal connus des granulations amphophiles elles-mêmes.

Ainsi des exemples de ce genre peuvent être multipliés qui permettront d'apprécier toute l'étendue et l'intérêt de la question, du point de vue essentiellement doctrinal.

2°. — INTÉRÊT PRATIQUE.

Les éléments de diagnostic et de pronostic dont nous disposons en matière de tuberculose sont multiples mais chacun pris à part peut être souvent insuffisant. C'est l'ensemble que nous devons considérer pour nous en faire une opinion.

Nous avons par exemple des *éléments cliniques* :

Les signes généraux : (température, amaigrissement, asthénie, etc...);

Les signes fonctionnels : (toux, expectoration, etc..., etc...);

Et surtout les signes physiques avec « l'*auscultation* » en tête;

Mais M. AMEUILLE a bien montré que ce moyen d'exploration est susceptible de défaillance. D'après les statistiques de Lazare MAULDE il y aurait 40 % des cas où l'examen stétacoustique reste incapable de fournir des données précises.

On peut en dire presque autant de l'*examen radiologique* (MM. CHIRAY, BENDA et MOLLARD). Certes sa valeur est en général indiscutable et il est inutile d'en faire ici l'apologie. Il y a cependant des cas où il l'est en défaut. D'après les statistiques du même auteur 7 % des cavernes sont invisibles à la radio. Dans ce cas la caverne serait soit masquée par des ombres d'origine diverse : (pleurale, thoracique, médiastinal, pulmonaire, etc...), soit que la coque cavitaire serait perméable aux R. X. (exception). Inversement il faut se méfier des images pseudo-cavitaires : (arcs juxta-hilaire, arcs pleuraux de Cova, pneumothorax localisé, bronchiectasie, kystes, etc...) ou pseudo-nodulaire et granuliques.

Il est vrai que certaines erreurs sont supprimées par la tomographie mais elle a aussi ses limites et ses faiblesses.

Enfin il ne faut pas oublier que le radio-diagnostic

n'est que l'expression des images qu'il faut interpréter en accord avec les autres moyens d'investigation.

La *bacilloscopie* positive est concluante mais pas toujours lorsqu'elle est négative. Nous connaissons tous, ces formes de tuberculose fermée ou paucibacillaire ou plus encore à B. K. intermittent, et inversement les cracheurs sains (?) de B. K.

Citons enfin que la *cuti-réaction* de Von PIRQUET peut nous rendre des grands services surtout chez l'enfant et l'adolescent. Elle n'en est pas moins elle-même d'une interprétation quelquefois pas très facile.

En résumé tous les moyens que nous possédons peuvent et doivent se compléter réciproquement.

Dans cet ordre d'idées la recherche des neutrophiles peut-elle aussi nous être utile ?

D'après M. BENDA nous devons répondre par l'affirmative.

En effet il n'est pas rare que le diagnostic soit hésitant et cette recherche peut nous aider en appuyant l'une ou l'autre hypothèse. Elle peut aussi en retenant l'attention nous conduire à pousser d'avantage l'investigation ou nous orienter sur des voies nouvelles.

La discussion peut se présenter en cas :

— De *bronchiectasie* surtout dans sa forme sèche et hémoptoïque de BEZANÇON ;

-- De *cancer pulmonaire* en particulier sous forme pseudo-cavitaire ou pseudo-tuberculeuse sur laquelle a insisté le Professeur SERGENT ;

— D'*hémoptysie* où quelquefois malgré l'origine tuberculeuse on ne trouve pas de B. K.;

— D'infiltrat labile de type « *Syndrome de LOEF-FLER* »;

— De *séquelles de gaz de guerre* souvent difficile à diagnostiquer avec une tuberculose fibreuse : (l'une et l'autre se manifeste par une bronchite chronique avec emphysème. La radiographie peut nous montrer la même image. La bacilloscopie négative ne nous permet pas d'exclure l'origine tuberculeuse) ;

— De *syphilis pulmonaire* et ;

— De *maladie de HODJKIN* à localisation pulmonaire ;

— De *maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN* ;

— De certaines images micro-nodulaires au cours des cardiopathies, le granité hémoptoïque, etc..., etc...

L'importance de la recherche ne serait pas moindre dans les différentes questions médico-sociales : en matière d' « *assurance* » ou d' « *embauchage* ».

Nous connaissons tous le cas de certains sujets qui cherchent à tout prix à passer comme tuberculeux dans « *l'intérêt d'avoir une pension* militaire ou autre, ou « *être réformé* ». On sait que dans certains cas, — heureusement rares, — ils sont allés jusqu'à emprunter des crachats de tuberculeux afin de se faire considérer comme tels.

D'une technique simple, commode, non couteuse, la méthode pourrait s'employer même dans « *le dépistage* » des collectivités militaires et civiles en particu-

lier scolaire, et encore plus là où nous ne pouvons pas posséder ou transporter le matériel radiologique nécessaire : une goutte de sang étalée sur une lame et séchée peut à la rigueur être envoyée loin à un laboratoire approprié et examinée à loisir ; puis cette lame peut être conservée, s'il le faut, comme un argument avec le dossier du patient.

Mais nous tenons à insister une fois encore, pour ne pas être mal compris qu'en matière de dépistage et de prophylaxie : l'examen clinique et radiologique gardent leur priorité — et pratiquement leur primauté, le témoignage hématologique sera un simple complément. La bacilloscopie la conclusion.

Quelques observations que nous donnerons plus loin à titre d'exemple vont appuyer davantage ce que nous venons de dire.

UN BREF APERÇU DES EXAMENS DU SANG DANS LA TUBERCULOSE

Depuis longtemps beaucoup d'auteurs ont essayé de trouver dans le sang un test utile pour le diagnostic et le pronostic de la tuberculose.

On a étudié tour à tour les éléments figurés et les éléments plasmatiques.

Pour les premiers les résultats ont été variables discordants et mêmes contradictoires en comparaison avec les autres maladies infectieuses jusqu'au moment où la doctrine des poussées évolutives s'est faite jour.

En effet, d'après BEZANÇON, DE JONG et de SEBORNE, la tuberculose évolue par poussée. Elle se comporterait au point de vue hématologique comme une maladie infectieuse avec des *stades successifs de polynucléose, mononucléose et d'éosinophilie*.

En pratique « la persistance de la polynucléose est d'une très mauvaise augure tandis que l'établissement de la mononucléose indiquera plutôt d'une manière générale une tendance à l'amélioration ».

La *méthode d'ARNETH*, qui consiste à établir une formule leucocytaire suivant le nombre des fragments

de noyau subdivisé, l'indice nucléaire de BASSDORFF et l'inversion nucléaire de VELEZ qui en sont les dérivés, ne mériteraient pas d'être cités au point de vue diagnostic mais on pourrait tirer des indications utiles au point de vue pronostic : la formule est d'autant plus déviée à gauche que le malade se défend moins bien.

Il en serait de même de l'épreuve de la *sédimentation globulaire*, c'est-à-dire la vitesse avec laquelle les globules se séparent du plasma :

Sans valeur diagnostic elle présenterait un certain intérêt pour le pronostic :

La vitesse de sédimentation serait accélérée dans la tuberculose évolutive et à marche extensive et inversement ralentie quand une amélioration se produit.

En ce qui concerne les éléments plasmatiques plusieurs réactions ont été proposées. Nous allons rapidement les passer en revue avec leur valeur respective :

1°) *La réaction d'agglutination* de S. ARLOING et P. COURMONT. Elle est basée sur le pouvoir agglutinant de sérum et des humeurs de tuberculeux vis-à-vis d'une culture de B. K. Celui-ci varie de 1/5-1/20.

ARLOING et COURMONT ont trouvé une proportion de réaction positive de 87,9 % chez les tuberculeux avérés et de 26,8 % chez des sujets supposés sains.

Donc pour le diagnostic elle n'aurait guère un intérêt pratique sauf peut être dans le cas où la réaction est négative.

2°) *La réaction de la déviation du complément* de

CALMETTE et MASSOL, basée sur le même principe que celui de BORDET-WASSERMANN pour la recherche des anticorps dans le sérum ou les humeurs du malade.

La réaction est positive dans 80 à 85 % des cas chez les tuberculeux. Elle est négative dans la grande majorité des cas chez les non tuberculeux.

Une réaction fortement et constamment positive avec B. W. négatif, aurait une valeur diagnostique, mais elle n'en aurait aucune au point de vue pronostique.

3°) *La réaction de VERNE* à la résorcine qui consiste dans la floculation de sérum tuberculeux par une solution de résorcine.

Si sa valeur diagnostique est très controversée, elle présenterait un certain intérêt pour apprécier l'évolution de l'affection : elle permet d'établir pour chaque malade une courbe photométrique de séro-floculation.

Nous ne faisons que citer :

4°) *L'albumino réaction* d'une valeur très discutée; ainsi que :

5°) *Le pouvoir bactéricide* de sérum sanguin et des épanchements chez les tuberculeux.

Il en est de même de l'étude de la protéinémie par

6°) *Le quotient sérine-globuline* qui pourrait être considéré seulement dans les formes extrêmes :

a) caséuse et fébrile où il est bas et b) fibreuse apyrétique où il est élevé.

En conclusion toutes ces méthodes que nous venons de rappeler rapidement ont suscité de nombreux travaux au sujet de leur valeur respective et de leur utilité.

Il devrait en être de même — si non plus — de l'étude et de la recherche des granulations neutrophiles au cours de la tuberculose.

CARACTERES

DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

A GRANULATIONS « PATHOLOGIQUES »

Si on examine un frottis de sang, coloré au May-Grumwalt-Giemsa, les polynucléaires neutrophiles se distinguent par les caractères suivants :

A l'état normal ils présentent : une taille moyenne de 7 à 10 microns; un noyau multilobé fortement coloré par le bleu; un cytoplasme clair hyalin et enfin une poussière de fines granulations colorées en violet. D'une taille égale elles sont uniformément réparties dans le protoplasma. Elles sont dites amphophiles car elles se colorent indifféremment par les colorants acides et basiques.

Dans les cas pathologiques : la taille des neutrophiles augmente légèrement. Le cytoplasma perd sa clarté : il devient rose sale brouillé — caractères sur lesquels insistent MM. BENDA et URQUIA. Mais plus caractéristiques encore sont les modifications des granulations : elles deviennent plus nombreuses, plus volumineuses. Leur forme arrondie devient irrégulière. Elles se groupent surtout à la périphérie. En s'agglutinant elles forment souvent des amas, en virgules, en spires ou en bâtonnets.

Suivant l'intensité de ces variations et leur caractère proportionnel, MM. BENDA et URQUIA ont distingué trois types :

I. — *Type extrême* : désigné par la formule $G + +$.

C'est le maximum des modifications. Les granulations fortement colorées remplissent entièrement le cytoplasme. A la périphérie elles sont tellement nombreuses que par endroit elles se groupent et forment par leur confluence des amas irréguliers particulièrement important.

Le cytoplasme est rose sale brouillé. Le diamètre moyen est nettement augmenté. Il est presque impossible de trouver sur la lame des neutrophiles ayant conservé leur aspect normal. Le nombre des polynucléaires à granulations pathologiques atteint 95 à 100 %.

II. — *Type moyen* : désigné par la formule $G +$.

Ce sont les mêmes caractères que dans le type extrême mais moins prononcés. Les granulations bien que beaucoup plus nombreuses et beaucoup plus volumineuses qu'à l'état normal ne forment pas d'aussi gros amas que dans le cas précédent. Le cytoplasme est encore rose sale brouillé. Le diamètre moyen est discrètement augmenté. Dans l'ensemble le nombre des neutrophiles avec des telles modifications atteint en moyenne 50 %.

III. — *Type intermédiaire*, entre l'état normal et l'état pathologique ou type « douteux » désigné par

la formule $G^{\pm}$. C'est le type le plus difficile à distinguer. Il faut une plus grande habitude. Les caractères à souligner sont, l'aspect de cytoplasme rose sale et l'augmentation du nombre des granulations. Quant à l'augmentation de volume c'est à peine si on peut le mettre en évidence. C'est ici qu'une méthode de coloration élective aurait un intérêt particulier.

A propos de ces cas douteux et de leur coloration on pourrait se demander si ces altérations pathologiques ne seraient pas autre chose qu'un artifice de préparation; ainsi d'ailleurs que n'importe quelle variété de granulations dites « toxiques ».

La persistance au cours de plusieurs examens successifs d'un cas donné et la coexistence dans la même préparation de granulations normales d'une part et de granulations pathologiques d'autre part, nous paraissent suffire à écarter cette objection.

Ce premier point étant acquis on peut maintenant se demander : quelle est la *nature des granulations en général* ?

S'agit-il d'un simple état particulier des substances colloïdes du protoplasma ? ou de ses sécrétions ? ou encore de formations en rapport avec des fonctions cellulaires spéciales ? Cette dernière hypothèse semble plus probable.

D'après N. FIESSINGER il s'agit d' « un complexe lipo-protéique et probablement aussi métallique, élaborant dans la périphérie un ferment qui donne la réaction micro-chimique des oxydases directes et indirectes ».

TECHNIQUE DE LA RECHERCHE

La méthode qu'on emploie dans le service de M. BENDA est simple ; c'est celle qu'on utilise couramment pour différents examens hématologiques :

On fait un frottis avec une goutte de sang prise soit au bout d'un doigt, soit au lobule de l'oreille, laisser sécher à l'air. Puis sans fixer, colorer par la méthode de May-Grunwald-Giemsa :

Faire agir successivement :

a) D'abord le May-Grunwald : en mettre sur la préparation 10 à 15 gouttes, attendre 2 à 3 minutes, laver à l'eau distillée.

b) Ensuite le Giemsa : en préparer extemporé-ment une dilution au 1/20^e, par exemple.

Giemsa 1 cc.

Eau distillée 20 cc.

en verser sur la lame une quantité suffisante. Couvrir avec une boîte de Pétri pour empêcher une évaporation excessive.

Après 30 minutes environ, laver et sécher.

La préparation est prête il ne reste qu'à l'examiner à l'immersion (1).

Par cette méthode on colore en violacé aussi bien les granulations normales que les granulations pathologiques

Mais il serait d'un grand intérêt de posséder une méthode de coloration élective.

Un tel procédé a été décrit dès 1928. C'est ainsi que FRIEFFELD a employé la fuchsine et le bleu de méthylène :

Préparer au préalable deux solutions :

Solution I :

Fuchsine 1 gr.
Alcool absolu 15 gr.

Chauffer légèrement pour dissoudre. Laisser refroidir puis ajouter : 100 cc. d'une solution à 5 % d'acide phénique cristallisée.

Solution II :

Bleu de méthylène 1 gr.
Eau 100 cc.

Faire un frottis de sang. Fixer pendant 3 minutes. Puis colorer pendant 1 heure à 1 heure et demie avec le mélange suivant :

Solution I VII gouttes
Solution II V gouttes
Eau 20 cc.

Par ce procédé à l'état normal les granulations restent invisibles ; tandis qu'au cours de certaines infections on voit apparaître

(1) Pour établir un pourcentage on pourra procéder comme suit : diviser un papier en quatre colonnes correspondant aux notations : (G + +) (G +) (G ±) (N). En parcourant la lame on marque sur les colonnes respectives la variété de neutrophiles auxquels on a affaire.

des granulations bleuâtres et de dimensions variables dans un cytoplasme rosé.

Dans le même but MOMMSEN a préconisé une autre méthode. Elle est basée sur le principe suivant :

L'intensité de la coloration des granulations neutrophiles normaux varie avec le pH du colorant :

Elle est maxima avec une solution de Giemsa de pH 6 à pH 7.

Elle est nulle lorsque la solution de Giemsa a un pH 5,35.

D'après MOMMSEN les granulations pathologiques restent colorables par le Giemsa ainsi acidifié.

Voici, en résumé, sa technique :

Préparer le frottis. Fixer à l'alcool méthylique pendant 4 minutes. Sécher rapidement au buvard, colorer pendant 1 heure avec la solution suivante :

Giemsa	10 cc.
Eau distillée	40 cc.
Solution tampon de pH 5,35	50 cc.

Rincer ensuite à l'aide de la solution tampon dont la composition est :

Soude normale	21 cc. 6
Acide acétique	24 cc.
Eau distillée	q. s. p. 1.000 cc.

La méthode de FRIEFFELD et celle de MOUNMSEN n'ont pas donné à M. BENDA et ses collaborateurs, les résultats qu'on en pouvait espérer. Cependant le principe de différencier les granulations d'une façon objective, doit être retenue et il est désirable que de nouvelles recherches soient entreprises dans cette voie.

Dans le même ordre d'idée on pouvait se demander s'il n'y avait pas intérêt à colorer des leucocytes préalablement séparés des globules rouges.

L'étude en serait largement facilitée, puisque d'un

simple coup d'œil on pourrait se faire rapidement une opinion de l'état des granulations; puis comparer sur un seul champ les nombreux neutrophiles qui se présentent.

C'est dans cet esprit que nous nous sommes adressés à la méthode de HANAUSEK (*Le Sang*, n° 1, 1940).

Voici en quelques mots comment on procède :

Prendre 2 cc. de sang citraté et centrifuger pendant quelques minutes (15'-20') dans un tube spécialement construit. Les globules rouges se déposent au fond. Une couche grisâtre les sépare du plasma. Cette couche mince est formée de haut en bas par les éléments suivants : plaquettes, lymphocytes, mononucléaires, polynucléaires. C'est juste en contact avec les hématies que se trouvent les neutrophiles et c'est là, (après décantation de sérum) qu'il faut les prélever délicatement avec une fine pipette.

Si théoriquement la méthode paraît aussi simple qu'intéressante il n'en est pas de même en pratique. D'une manipulation assez délicate elle ne réussit pas toujours.

Toutefois elle peut être recommandée dans certains cas de granulations douteuses.

RESULTATS

I. — CHEZ L'HOMME.

Le nombre des examens effectués dans le service de Monsieur le Docteur BENDA est de 2.000 environ.

Dans la grande majorité il s'agit d'examens faits chez des tuberculeux.

Ensuite chez des sujets sains ou paraissant tels.

Enfin chez des malades atteints d'une affection quelconque non tuberculeuse.

Parmi ceux-ci citons :

— L'*Asthme* (10 cas) : en général de type N, sauf un cas de type G + et deux du type G $\pm$ mais dans ces trois cas le rôle de la tuberculose préparant le terrain peut être discuté;

— Il en est de même des *dilatations bronchiques* (6 cas) d'une façon générale des suppurations et des congestions pleuro-pulmonaires ainsi que des *syndromes de Loeffler* (2 cas).

— Quant au *cancer pulmonaire* (5 cas) les granulations ont été toujours du type N. Elles se sont également montrées normales dans la maladie de Hodgkin (3 cas), dans la leucémie (myéloïde 2 cas et lymphoïde 1 cas) et dans les diverses catégories d'anémies (anémie du type Biermer en particulier).

Aucune modification granulocytaire n'est notée dans le rhumatisme articulaire aigu (7 cas) et chroni-

que (2 cas), cirrhose (1 cas), intoxication barbiturique (1 cas), colibacillose, colite, cardiopathies endocardite du type Osler, etc...

Fait curieux, dans la lèpre (3 cas), dont l'agent pathogène (le bacille de Hansen) présente une si grande parenté avec celui de la tuberculose, les granulations conservent leur aspect normal.

Dans la typhoïde (3 cas) et paratyphoïde (1 cas) elles ont été le plus souvent du type G + mais d'une façon passagère.

Il est à noter que dans la pneumonie aiguë (5 cas) aucune altération pathologique n'a été observée. C'est là où M. BENDA n'est pas d'accord avec FONTANA et d'autres auteurs qui avaient fait antérieurement des recherches analogues. Il en est de même d'un cas de lymphosarcome où, malgré un traitement intensif et prolongé par R. X, les granulations neutrophiles n'ont pas pris le type « toxique ».

Pour les affections dermatologiques nous n'avons malheureusement rien à ajouter sauf 2 cas d'eczéma et 1 cas de lupus. Cependant il serait très intéressant de multiplier les examens dans ce domaine afin de déterminer les variations possibles de l'aspect des neutrophiles en particulier dans les différentes formes de la tuberculose cutanée, où le diagnostic étiologique est souvent si difficile.

C'est là où l'inoculation au cobaye du sérum du malade à étudier, comme nous allons le voir, serait précieux en absence d'un test direct confirmatif.

En ce qui concerne les sujets tuberculeux, nous distinguons trois catégories :

a) Les tuberculeux pulmonaires avérés avec bacilloscopie positive. Ici le nombre d'examens est très important. Les granulations se sont présentées toujours avec l'aspect pathologique : en grande partie du type $G + +$, quelquefois du type $G +$ très rarement du type intermédiaire $G \pm$. Dans ce dernier cas d'ailleurs il s'agissait de sujets à bacilloscopie positive d'une manière seulement intermittente.

b) La tuberculose éteinte depuis longtemps ou la tuberculose fibreuse et calcifiée où on ne trouve pas de B. K. dans les crachats. Dans ces cas les granulations se sont montrées généralement du type $G \pm$ quelquefois $G +$, exceptionnellement N.

Pour les sujets, qui font une primo infection avec bacilloscopie négative ou inconstante, les granulations prennent, d'abord l'aspect douteux du type $G \pm$, — correspondant avec le moment de virage de la cuti-réaction, (dans certains cas la précédent même ou l'annonçant en quelque sorte), puis le type $G +$ suivant l'évolution.

c) Les tuberculoses extra-pulmonaires : (adénit (5 cas), péritonite, tumeur blanche, etc...). Dans la plupart du temps les granulations sont du type $G +$ ou $G \pm$. Mais dans ces cas les examens ont été peu nombreux pour en tirer une conclusion utile.

Enfin pour les sujets sains ou paraissant tels, dans l'immense majorité des cas, les granulations ont été normales N.

Le tableau suivant va nous donner une vue d'ensemble de ces constatations :

TABLEAU N° 1

Diagnostic	Nombre de cas	Type de granulations			Remarques
		G + +	G +	G ± N	
I. — Tuberculose avec bacilloscopie positive	833	717	107	4	5
I. — Les granulations pathologiques sont, le plus souvent, du type G + + moins souvent du type G + exceptionnellement du type G ±. Pour l'ensemble de ces tuberculeux : récents anciens ou guéris les granulations normales n'existent que 5 sur 899 soit 0,56 %. Les granulations sont le plus souvent du type G ±, moins souvent du type G +, jamais du type G + +.					
II. — Tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire éteintes depuis longtemps avec bacilloscopie négative	66	0	11	55	0
III. — Absence de tuberculose : sujets sains ou malades non tuberculeux	601	0	10	4	587
Pour ce groupe en apparence indemne de tuberculose les granulations pathologiques n'existent que 14 fois sur 601 soit 2,32 %.					

Voici encore quelques observations à titre d'exemple : dans les premières (6), l'étude des granulatinos aide à confirmer la tuberculose et dans les dernières à l'infirmier.

OBSERVATION N° 1

Mlle Aiz..., âgée de 26 ans, vendeuse, vient consulter le 25 janvier 1940 par mesure de précaution, parce que son père est tuberculeux et porteur d'un pneumothorax thérapeutique récent.

L'examen clinique à ce moment ne montre rien d'anormal. La bacilloscopie absolument négative.

A l'examen radiologique les deux poumons sont entièrement transparents. Il y a seulement une petite calcification de la grosseur d'un pois à la partie moyenne du poumon droit.

A cette date les granulations neutrophiles sont du type intermédiaire ($G \pm$).

On ne lui donne aucun traitement spécial, seulement quelques conseils d'ordre hygiéno-diététiques en lui demandant de continuer à se surveiller.

Au début d'octobre elle revient consulter parce qu'elle a commencé à toussoter et que depuis un mois elle se sent un peu fatiguée.

Ce jour-là : état général satisfaisant, température normale, aucun signe physique, absence de B. K. dans les crachats (4 octobre) ainsi que dans le liquide de tubage gastrique pratiqué quelques jours plus tard (8 octobre).

Mais les granulations sont devenues du type G +. En même temps la radiographie montre l'apparition d'une image d'infiltration discrète à la partie moyenne du poumon gauche de côté opposé à l'ancien noyau de calcification.

Des granulations positives et une radiographie douteuse, malgré une bacilloscopie négative même après tubage, conduisait à ne pas abandonner l'hypothèse de la tuberculose mais au contraire à s'efforcer d'en obtenir la confirmation en répétant les examens.

En effet le 30 octobre l'image radiographique se précise, une cavité commence à se creuser au milieu de l'infiltration et prend vite les dimensions d'une pièce de 5 francs. Une tomographie détermine ses contours plus ou moins irréguliers. Enfin l'examen des crachats révèle cette fois très facilement la présence de B. K. en abondance. Un pneumothorax est créé aussitôt.

L'histoire de cette malade nous montre l'évolution extrêmement rapide de cet infiltrat dit précoce qui se creuse en quelques jours et comment en absence de tout signe clinique et bacilloscopique de début, les modifications ultérieures des granulations parallèlement à celles des clichés permettent de suivre cette évolution.

OBSERVATION N° 2

M. Rid..., étudiant, âgé de 18 ans, est vu en janvier 1940 pour un point de côté survenu au cours d'une grippe légère.

Avec un traitement banal prescrit par son médecin tout avait l'air de s'arranger mais quelques jours plus tard le point de côté recommence, la température s'élève... On l'examine à nouveau et on découvre une congestion pulmonaire avec réaction pleurale de la base gauche, qu'on considère comme une simple complication grippale. Elle guérit parfaitement d'ailleurs avec une thérapeutique sulfamidée.

La rhynopharyngite traîne et un peu d'amaigrissement s'y surajoute. On fait un frottis de sang qui donne des granulations positives du type G +.

La radiographie n'est pas affirmative mais l'examen des crachats montre quelques B. K. +.

En résumé grippe compliquée réagissant favorablement aux sulfamides. Attention attirée par les granulations G +. On trouve une tuberculose réveillée par un épisode grippal.

OBSERVATION N° 3

Mlle Gau..., âgée de 18 ans consulte pour des poussées de température survenant à intervalles irréguliers et pendant quelques jours pour lesquelles on incriminait tout d'abord l'état du rhynopharynx.

Dans ses antécédents on retient une pleurésie sérofibrineuse et de l'aménorrhée. Son état général est bon. Il n'y a pas de toux ni d'expectoration. A l'auscultation quelques ronchus au sommet gauche. Les granulations

sont du type G + mais la bacilloscopie est négative. La radiographie montre une image de cicatrice fibreuse discrète sous-apicale gauche.

On l'envoie pour un mois à la campagne. A son retour l'image radiologique devient douteuse, d'où une tomographie qui permet de déceler une petite caverne. A ce moment après examens répétés des crachats on y trouve des B. K. +.

En conclusion à une époque où il n'y avait pas d'expectoration, où la radiographie n'évoquait pas d'autre idée que celle d'une cicatrice fibreuse inerte, c'est l'étude des granulations qui a poussé, cette fois encore à ne pas abandonner l'hypothèse de la tuberculose.

OBSERVATION N° 4

M. Bon..., âgé de 23 ans, d'un passé indemne de toute maladie. Mobilisé le 3 septembre 1939 il est hospitalisé le 20 octobre à la suite d'une exposition au froid humide puis il est réformé à titre temporaire. A ce moment il se plaint de faiblesse générale, de courbature, de céphalée.

A l'examen : une température ne dépassant pas 38°; quelques râles fins au sommet gauche; un cœur normal; une importante réaction ganglionnaire à gauche; des granulations du type intermédiaire G ± et l'absence de B.K.

On conclut à une primo-infection et on envoie ce malade à la campagne.

Remarquons à propos de l'aspect des granulations

qu'elles prennent souvent le type $G \pm$ dans la primo-infection pour devenir positive ou non suivant l'évolution de la tuberculose.

OBSERVATION N° 5

M. Jac..., âgé de 42 ans, manoeuvre est entré à l'hôpital le 29 mars 1940 pour une hémoptysie assez importante survenue brusquement en pleine santé. Dans la semaine qui suit cet accident il présente un peu de fatigue et un état sub-fébril qui ne dépasse pas 38° . Il tousse et il crache un peu mais bientôt tout rentre dans l'ordre.

A ce moment l'examen des crachats montre des rares B. K. et celui du sang, indique des granulations, positives du type $G +$. La radiographie révèle des images micro-nodulaires plus marquées à droite. Du même côté, la transparence du sommet est nettement diminuée.

Dans ses antécédents on trouve une hémoptysie en 1927 et une autre en 1934, mais sans aucune suite. Pendant ces deux épisodes le malade a été hospitalisé. Les examens complémentaires qu'on lui a fait n'ont pas été affirmatifs. Aucun diagnostic précis n'a été établi. Dans ses antécédents on signale encore une pleurésie en 1925 non confirmée par la ponction. Pour le reste il a été toujours bien portant.

Au début de juin 1940 il sort de l'hôpital sur sa demande. A ce moment son état général est parfait, sa température normale. Pas de toux ni d'expectoration. Rien à l'examen physique. Les granulations sont devenues du type $G \pm$. La bacilloscopie répétée depuis avril 1940 est

restée constamment négative même après homogénéisation et tubage gastrique.

Après la grande exode le malade rentre de nouveau dans le service. Son état général n'a pas changé sensiblement. La température reste normale. Il ne crache pas. Il ne tousse pas, à l'auscultation on ne perçoit rien de particulier. L'examen des crachats est encore négatif. La radiographie standard n'est pas plus démonstrative qu'auparavant mais la tomographie montre une petite caverne du sommet droit.

Les granulations sont redevenues du type G +.

On conclue à une tuberculose fibro-caséuse du sommet droit avec réaction interstitielle diffuse du type périlobulaire se traduisant par des images en mailles de filet dans l'ensemble des champs pulmonaires.

Comme nous l'avons vu les modifications des granulations suivent ses poussées discrètes.

OBSERVATION N° 6

M. Vig..., âgé de 33 ans est envoyé par son médecin pour complément d'examen et précisions sur son état cardio-pulmonaire.

Dans ses antécédents on note en effet un rhumatisme articulaire à 17 ans. En 1935 une adénite cervicale opérée. En 1937 une arthrite du genou droit vraisemblablement rhumatismale. Un an après une adénite de l'aiselle droite; et enfin en février 1939 une bronchite légère avec dyspnée et tachycardie.

Actuellement l'état général est satisfaisant. La température est normale. L'examen stéthoscopique montre un rythme mitral au complet. La bacilloscopie est négative. Les granulations sont du type G +.

A l'examen radiologique : aspect de micronodules disséminés dans les deux poumons; cœur gros et déformé.

Trois hypothèses à discuter :

- 1) Image de stase liée au rétrécissement mitral;
- 2) Réaction interstitielle du type périlobulaire liée à une tuberculose fibreuse;
- 3) Les deux processus précédents plus ou moins intriqués.

Un examen biopsique du ganglion de l'aisselle — où prévaut un processus tuberculeux ancien et l'adénite cervicale de même origine, montrent en tout état de cause, la réalité du rôle de la bacillose seule ou associée pour expliquer l'image micronodulaire analogue à celui d'une granulie froide.

La présence des granulations positives ne fait qu'appuyer cette hypothèse.

OBSERVATION N° 7

M. Tur..., âgé de 45 ans vient consulter parce qu'il a maigrit et il présente un peu de fièvre ne dépassant pas 38°.

Toujours bien portant; dans ses antécédents on ne trouve rien de particulier à signaler.

De tous les examens retenons une expectoration très peu abondante mais avec bacilloscopie négative; des granulations d'un aspect parfaitement normales; et à la radiographie une ombre arrondie, bien limitée, grosse comme une pièce de 5 francs siégeant à gauche entre la clavicule et le hile.

En somme en l'absence absolue de B. K. à plusieurs reprises et à l'exclusion de toute autre hypothèse on est incliné à conclure à un néoplasme pulmonaire. L'existence des neutrophiles normaux, n'est qu'une preuve complémentaire en faveur de ce diagnostic possible, que l'évolution ultérieure a démontrée.

OBSERVATION N° 8

Mlle Delp..., âgée de 41 ans vient consulter pour une dyspnée asthmatiforme. Ce phénomène dure depuis une année pendant laquelle on la soigne pour de l'asthme. Avant cette date rien de particulier à signaler ayant toujours été bien portante.

A l'examen : du point de vue pulmonaire on note quelques ronchus et des sibilances disséminés mais pas de foyers proprement dit.

La radiographie montre des pommelures irrégulières réparties dans les deux champs pulmonaires. Aucune trace de cavité. La bacilloscopie d'ailleurs est constamment négative. Il en est de même des granulations pathologiques : l'aspect amphophile reste toujours normal.

L'examen des autres appareils ne présente aucune anomalie. On retient toutefois du point de vue du système nerveux une abolition du réflexe achilléen droit, et une certaine inégalité pupillaire. Malgré un B. W. négatif on essaie un traitement d'épreuve anti-syphilitique qui ne donne aucun résultat.

C'est ainsi que par élimination on conclut à un cancer pulmonaire que l'issue fatale a confirmée.

Dans ce cas difficile, l'étude des granulations n'a été qu'un élément supplémentaire pour l'établissement du diagnostic.

OBSERVATION N° 9

M. B..., 58 ans, employé, entre dans le service le 5 décembre 1939. Bien portant jusqu'en 1914. Au cours de la guerre qui suivit il fut gazé trois fois. A part une grippe « espagnole » (en 1918) rien à signaler jusqu'en 1926. A cette date surviennent des crises d'asthme ou de pseudo-asthme qui provoquent la prise d'un cliché rempli de dessins de sclérose pulmonaire ?

La santé redevient à nouveau excellente.

En septembre 1938 et en mars 1939 le malade est appelé deux fois sur la ligne Maginot. Il ne présente alors aucune anomalie pathologique. En août 1939 la troisième mobilisation le fixe dans une forteresse et l'oblige à l'accomplissement d'un travail très dur sous un temps pluvieux. C'est à ce moment qu'il voit venir des signes sécrétoires, maigrit et se plaint d'asthénie.

Il part chez lui le 21 août en permission et le 22 réapparaissent de nouveau les crachats hémoptoïques.

Quand il entre dans le service on constate : un état général satisfaisant, une température normale, quelques râles secs aux deux sommets, absence de B. K. dans l'expectoration, aspect normal des granulations neutrophiles, des images radiologiques de sclérose pulmonaire avec opacité homogène des sommets.

Une injection intra-trachéale de lipiodol dessine dans la région apicale du sommet droit plusieurs images de bronchiectasie dont l'une particulièrement importante.

On est donc en présence d'un sujet ayant des dilatactions bronchiques avec sclérose pulmonaire (forme sèche hémoptoïque de Bezançon) séquelle probable de l'intoxication par les gaz de combat. Le sujet a été considéré comme tuberculeux et réformé comme tel. Ce n'était qu'un faux tuberculeux. L'aspect normal des granulations neutrophiles n'a fait qu'à le confirmer en incitant à pousser d'avantage les investigations qui ont permis de rectifier un premier diagnostic erroné.

CHEZ LE COBAYE

Parallèlement à l'étude des granulations amphophiles chez l'homme M. BENDA et ses collaborateurs ont entrepris des expériences chez le cobaye.

Les résultats ont été très intéressants et d'autant plus qu'ils sont superposables à ceux trouvés chez l'homme.

Nous allons en faire une description sommaire.

Voici d'abord comment on procède :

Une série de cobayes neufs est contrôlée par des intradermo-réaction à la tuberculine au 1/5.

Les granulations de chaque cobaye sont vérifiées au préalable. On sépare un cobaye témoin. Les autres sont inoculés avec différents produits (crachats bacillifères, etc...) qu'on a choisis. Pour éviter toute confusion les cobayes portent un numéro correspondant au produit inoculé.

Chaque jour on prélève à l'oreille une goutte de sang. Une fois étalée sur lame et colorée au May-Grünwald-Giemsa elle est examinée à l'immersion. On suit ainsi régulièrement les modifications que subissent les granulations neutrophiles — et cela tous les jours, en général pendant deux mois.

Le tableau suivant (n° 2) va nous résumer les résultats d'une série de recherches :

Animal d'expérience : cobaye avant l'inoculation.			Produits inoculés (nature, dose et voie d'inoculation)	
N° nominal du cobaye	Type de granulations	intradermo à la tuber- culine 1/5		
66	N	négative	non inoculé (témoin)	
			injection sous-cutanée de 2 cmc.	
15	N	—	de crachat à B K +	
A	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de crach.	
			à B K +	
62	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de B. C.	
67	N	—	inject. intra-périt. de 1 cc. de pepton.	
			bacillaires.	
76	N	—	inject. intra-périt. de 1 cc. de lipos.	
			bacillaires.	
63	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de culture	
			de B K tués.	
18	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de culture	
			de staphylocoque.	
19	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de culture	
			de streptocoque.	
20	N	—	inject. sous-cut. de 2 cc. de culture	
			de pneumocoque.	

Animal d'expérience avant l'inoculation			Produits inoculés (nature dose et voie d'inoculation)			
N° nominal de cobaye	Aspect des granulations	Intradermo à la tuberculine au 1/5			1 ^e -4 ^e jour	8 ^e jour
4	N	négative	injec. s.-cut. de 2 cmc. de crachats à B K ±		N	N
41	N	—	injec. s.-cut. de 2 cmc. de crachats bacillifères <i>filtrés</i>		N	N
23	N	—	injec. s.-cut. de 2 cmc. de <i>sérum non filtré</i>		N	N
24	N	—	injec. s.-cut. de 2 cmc. de <i>sérum filtré</i>		N	N
31	N	—	injec. s.-cut. de 2 cmc. de <i>sérum non filtré</i>		N	N
5	N	—	injec. s.-cut. de 2 cmc. de <i>sérum filtré</i>		N	N

En analysant le tableau n° 2 on constatera :

Le cobaye témoin non inoculé ainsi que ceux qui l'ont été à l'aide de cultures de staphylocoques, de streptocoques ou de pneumocoques conservent des granulations normales.

Il en est de même des cobayes inoculés avec des B. K. tués, des graisses ou des lipoïdes bacillaires.

Au contraire les granulations du cobaye inoculé par des B. K. vivants restent normales seulement pendant les 3 ou 4 premiers jours, ensuite elles changent d'aspect : d'abord elles deviennent douteuses (comme chez l'homme au cours de la primo-infection — ce qui traduit le début de la tuberculisation) ; puis la maladie continuant à évoluer chez le cobaye, elle détermine l'apparition de granulations pathologiques du type G + et même du type G + + (comme chez les tuberculeux évolutif à expectoration bacillifères) et ceci persiste jusqu'à la mort de l'animal.

Le B. C. G. ainsi que les peptones bacillères ne font apparaître que de granulations du type G ± d'une façon d'ailleurs toute passagère ou intermittente — (comme il peut arriver chez l'homme ayant une tuberculose éteinte, non évolutive).

Les expériences récentes de MM. BENDA et NICO-23° mettent en lumière deux faits nouveaux :

1°. — Si on inocule sous la peau d'un cobaye 2 cc. de sang ou de sérum de tuberculeux avéré on détermine les mêmes modifications granulocytaires qu'avec les crachats ou autres produits bacillifères.

Mais, au contraire, si on inocule le sang (ou le sérum) d'un sujet sain, on atteint d'une affection non tuberculeuse (par exemple endocardite maligne) on n'observe aucune altération dans l'aspect des granulations amphophiles.

Le sang d'un sujet en état de primo-infection est capable de provoquer l'apparition de granulations pathologiques mais d'une façon plus tardive et plus discrète.

Il en est de même d'une tuberculose latente ou non évolutive.

2°. — Le sang (ou le sérum) du tuberculeux ou tout produit bacillifère filtré sur bougie de Chamberland L5 n'est plus capable de faire apparaître les mêmes modifications leucocytaires qu'auparavant.

Le tableau (n° 3) résume une partie de ces expériences.

De la constatation de ces faits on peut tirer quelques conclusions pratiques :

Pour le diagnostic (surtout en absence d'expectoration) : en inoculant le sang au cobaye et en vérifiant ses granulations.

Pour le pronostic : en observant le type de granulations, leur apparition et la persistance de l'aspect pathologique.

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces constatations nous permet de conclure :

I. — La tuberculose provoque des modifications quasi-constantes des granulations neutrophiles aussi bien chez l'homme que chez le cobaye. Chez celui-ci ces altérations granulocytaires apparaissent non seulement après inoculation de produits bacillifères virulents mais aussi après inoculation du sang (ou du sérum) de tuberculeux avérés. Par contre les neutrophiles conservent leur aspect normal si on procède préalablement à la filtration des produits inoculés.

II. — Ces modifications pathologiques sont d'autant plus intenses que l'infection est plus grave. Elles varient avec l'évolution de la maladie. Elles ont un caractère durable et persistant tant que la tuberculose est active.

III. — Les granulations de type intermédiaire $G^{\pm}$ correspondent chez l'homme à des cas de tuberculose éteinte depuis longtemps sans bacilles ou à des cas de primo-infection et chez le cobaye à celui inoculé avec

des produits tuberculeux atténués (par exemple avec B. C. G.).

Il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'apparition des granulations pathologiques et l'existence d'une cuti-réction positive.

IV. — L'existence de granulations normales plaide en faveur de l'absence de la tuberculose et inversement leurs modifications nous orientent vers la tuberculose et nous invitent à pousser à fond nos recherches ou à les répéter.

Il s'en suit que l'étude des granulations pathologiques semble avoir une valeur non seulement doctrinale mais aussi pratique. Mais en tout état de cause il ne s'agit que d'un simple moyen d'investigation complémentaire qui ne saurait permettre de négliger les autres, car sa spécificité n'est évidemment pas absolue.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
TANON

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
CARCOPINO

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD-LOEPER. — Le sang dans la tuberculose pulmonaire. (*Revue de la tuberculose*, n° 2, 1905).
- ARLOING-GENTY. — Sur quelques particularités hémato-logiques de la tuberculose pulmonaire. La figure du sang d'Arneth. (*Journal de Physiol. et Path. générale*, 15 mars 1910, p. 236).
- BENDA et URQUIA. — Granulations pathologiques et tuberculose. (*Communication à la Société Médicale des Hôpitaux* : Séance du 24 mars 1939 et celle du 10 novembre 1939; *Bull. de la Société méd.*, 24 mars 1939, n° 11 et 10 novembre 1939, n° 26).
- Caractères particuliers des granulations... (*Revue « Le Sang »*, tome XIV, n° 2, 1940 (pp. 65-76)).
- Etude des granulations... (*Revue de la tuberculose*, tome 5, n° 9, 1939-1940, p. 1110).
- BENDA et NICOLAS. — (*Communication à la Société méd. des Hôpît.*, Séance du 11 octobre 1940).
- BEZANÇON-BOUSSER. — Données récentes sur la formule leucocytaire dans la tuberculose (pp. 186 et suivantes). (*Annales de Médecine*, tome 40, n° 3, octobre 1936).

- BORNEC et VALLE. — Syndrome hématique dans la tuberculose pulmonaire. (*Archives de Physiologie*, 1929, n° 4, p. 233).
- CHOUCROUN (Mlle). — Substance chimique définie extraite de B. K. morts. Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, n° 22 (27 mai 1940).
- CUNNINGHAM (R.-S.) et TOMPKINS. — Les globules blancs dans la tuberculose humaine. (*Review of tuberculosis*, vol. 23, 1931, p. 204).
- ELY (Z.). — « Les granulations dites toxiques des polynucléaires neutrophiles. Etude morphologique ». Communication à la Société d'Hématologie. (*Revue « Le Sang »*, n° 4, 1934, pp. 468-469).
- HANAUSEK. — Méthodes pour obtenir des leucocytes avec une petite quantité de sang. Mémoire n° 11. (*Revue « Le Sang »*, n° 1, 1940, pp. 20-26).
- FONTANA et CANTONE. — Altérations protoplasmiques des neutrophiles dans divers états pathologiques. (*Revue « Menirva Medica »*, 18 août 1928, pp. 230-231).
- LAMBIN (P.). — (*Revue Belge des Sciences médicales*, 1929, tome I, n° 1, p. 59).
- MATHIS (Elias). — Etude des granulations neutrophiles au cours de la tuberculose (Kaumas). (*Folia hematologica*, 1928, vol. 36, p. 398).
- MEDLA et PESQUERA. — Les polynucléaires dans la tuberculose. Formule blanche. (*Am. I. Méd. Sc.*, 1927, t. 173, p. 834).

NARBONI. — Etude des granulations pathologiques des polynucléaires neutrophiles au cours de la tuberculose expérimentale. (*Thèse de Paris*, 1939).

RIEUX et LE BOUARDELLES. — Tuberculose des organes hématopoïtiques; le sang dans la tuberculose. (C. DOIN et Cie, 1934).

SANDELS. — Jarbuch für Kinderheilkunde, 120, 1928.

SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Lésions et troubles morbides singuliers engendrés par les B. K. morts enrobés dans l'huile de vaseline. (*Presse méd.*, 27 mai 1939, n° 42).

VERADI (S.). — Les granulations toxiques dans la moelle osseuse. (*Société française d'hématologie*, 5 juillet 1937).

Travail du service de M. le Docteur BENDA.